(Aus der I. Med. Klinik der Charité Berlin,
Dir.: Geh. Rat Prof. Dr. W. His)

Zusammenhänge zwischen eosinophil-granulierten Leukocyten im peripheren Blut, im Knochenmark und entzündeten Gewebe.

(Studien an hyperergischen Meerschweinchen.)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Hans Hausmann

aus

Mainz

1. März 1935

195

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. V. Schilling

Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. W. His

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Übersicht.

I. Die Entzündungsfrage vom Standpunkte des Klinikers und des Hämatologen.
II. Literaturbesprechung.
III. Themastellung.
IV. Eigene Untersuchungen:
Methodik.
Beobachtungen an eosinophil-granulierten Leukocyten:
1. im peripheren Blut;
2. im Knochenmark;
3. im entzündlich gereizten Gewebe:
a) an intraperitoneal sensibilisierten;
b) an subcutan allergisierten Tieren.
V. Schlußbetrachtungen.
VI. Literaturverzeichnis.

I. Die Entzündungsfrage vom Standpunkte des Klinikers und des Hämatologen.

Kaum eine pathologische Erscheinung ist in der Medizin so umstritten wie die Entzündung, von der nicht einmal der Begriff eindeutig und klar umrissen ist. Der Kliniker zieht die Grenzen anders als der pathologische Anatom, weil ersterer erst dann von einer Entzündung schlechthin oder von einer entzündlichen Krankheit spricht, wenn lokale und allgemeine Merkmale eindeutig darauf hinweisen, während der pathologische Anatom natürlich mit Hilfe seiner feineren Technik schon die feinsten histologischen Veränderungen in einem entzündeten Gewebe nachweisen kann. Der Biologe wiederum kann eine Entzündung an kolloidchemischen Veränderungen noch früher als der Pathologe erkennen. Die Grenzen der Diagnose sind naturgemäß unter diesem Gesichtswinkel

betrachtet für die drei Disziplinen nicht gleich. Aber auch die Pathologen und Kliniker untereinander bewerten die Erscheinungen nicht einheitlich. Die Anschauungen gehen vielfach derart auseinander, daß von verschiedenen Seiten der Vorschlag gemacht wurde, den Begriff „Entzündung" einfach fallen zu lassen.

In der Literatur sind über die viel studierten Vorgänge bei Entzündungen so zahlreiche und widersprechende Ansichten niedergelegt, daß es einfach unmöglich ist, literarisch ein klares Bild aus dem verwirrenden Viel zu gewinnen. Ja, selbst über das, was allgemein als anerkannt und bewiesen gilt, besteht eine derartige Fülle von Schriften, daß ein Spezialstudium nötig scheint, um die ganze Breite dieses Wissensgebietes zu erfassen.

Die sich widersprechenden Ansichten über die Entzündungen finden sich gleichermaßen bei der Bewertung einzelner entzündlicher Gewebsvorgänge. Ein großes Interesse brachte man naturgemäß solchen augenfälligen Veränderungen entgegen, wie sie sich bei gewissen Entzündungen, den sog. „exsudativen" finden, gemeint ist die Infiltration des Gewebes mit Flüssigkeit und vor allem mit Leukocyten. Es war zu unterscheiden, ob alle oder die meisten dieser Leukocyten identisch seien mit den Blutleukocyten, oder ob alle bzw. die Mehrzahl lokal aus „unspezifischen" Gewebszellen entstehen könnten. Daß Blutleukocyten bei akuten Entzündungen aus Blutgefäßen auswandern und ins gereizte Gewebe eindringen, konnte *Cohnheim* in seinem klassischen Entzündungsversuch am Froschmesenterium beweisen; das Experiment ist hunderte Male wiederholt und bestätigt worden, ebenso konnten *Thoma, Tannenberg* u. a. die gleichen Erscheinungen am Säugetier studieren, und die Frage ist insofern geklärt, daß nämlich eine Diapedese der Blutleukocyten bei Entzündungen sicher vorkommt.

Anderseits haben aber viele Forscher (*Öller, Töppich, Weidenreich, Herzog, Weill, Stockinger* u. v. a.) auf Grund ihrer Erfahrungen und histologischen Untersuchungen die wahrscheinliche Möglichkeit einer lokalen Genese der Leukocyten — teilweise neben der Emigration — in ihren Arbeiten zur Diskussion gestellt. *W. v. Möllendorff* hat in den Jahren 1926—1928, gleichsam als „Sprecher" dieser Forschergruppe, eine Reihe von Arbeiten aus seinem Institut veröffentlicht, in denen er und seine Schüler *M. v. Möllendorff, Knoll, Knake* u. a. an Hand umfangreicher Bindegewebsstudien, in Verbindung mit besonderen Methoden, den Beweis für die lokale Genese für erbracht halten. In der Folgezeit wurden diese „Beweise" durch Arbeiten von *Gerlach, Büngler, Chassel, Fuchs* u. a. (s. Literaturbesprechung!) teils widerlegt, teils in Frage gestellt.

Für den reinen Kliniker hat die Klärung dieser Frage natürlich ein weit geringeres Interesse als für den pathologischen Anatomen, denn die Diagnose- und Indikationsstellung usw. bei entzündlichen Krank-

heiten hängt nicht so sehr von der Frage ab, *woher* der Eiter kommt, als vielmehr davon, *ob* überhaupt Eiter vorhanden ist. Auch wird sich der Kliniker nur sehr schwer mit einer lokalen Genese vertraut machen können, denn in sein Beobachtungsgebiet fallen vor allem die enormen Reaktionen des Gefäßapparates, die bei fast keiner akuten Entzündung fehlen. *Tumor, Rubor, Calor, Dolor*, diese vier klassischen Symptome der akuten Entzündung kann die Klinik nicht entbehren; sie sind aber größtenteils der sinnfällige Ausdruck der entzündlichen Hyperämie und Exsudation.

Ganz anders muß sich dagegen der Hämatologe zu dem Thema stellen. Für ihn sind die Beziehungen zwischen Knochenmark und peripherem Blut das Alpha und das Omega. Fast alle Beobachtungen der klinischen Hämatologie, soweit sie die Reaktionen des granulocytären Systems betreffen, werden mehr oder weniger mit Markfunktionen in Zusammenhang gebracht. Die Deutung des Blutbildes mußte auf den Voraussetzungen fußen, daß die einzelnen Leukocytenarten *spezifisch* sind, daß das Knochenmark die Matrix der Granulocyten, daß der Bestand des Blutes an diesen Elementen ein Spiegel der Markfunktion sei (solange nicht Hämatopoese anderer Organe oder periphere Einflüsse stören), daß „omnis cellula e cellula sui generis" entstehe. Die Kernverschiebungen *Arneths*, das Hämogramm *Schillings*, das seine Verwendbarkeit als diagnostisches, symptomatisches und prognostisches Hilfsmittel tausendfach gezeigt hat, seine biologischen Leukocytenkurven, die Auffassungen der Leukämien als Systemerkrankungen im Sinne *Naegelis* u. a. und so fort, alles das würde seines Fundamentes beraubt werden, und man müßte sich nach anderen Erklärungen für die gesetzmäßigen Veränderungen des leukocytären Blutbildes umsehen, wenn es sich erweisen sollte, daß *v. Möllendorff* Recht hat, wenn er sagt, daß „der wesentlichste Teil der Entzündungsleukocyten des Bindegewebes lokal gebildet wird [1]".

II. Literaturbesprechung.

Da sich die vorliegende Arbeit teilweise mit den *v. Möllendorff*schen Arbeiten auseinandersetzen muß, seien zum besseren Verständnis kurz die Maximen dieser Untersuchungen angeführt. Die Originalarbeiten sind sehr umfangreich, und der Autor hat ein Resumé veröffentlicht, in dem er unter anderem etwa folgendes ausführt: „..... ich muß entschieden betonen, daß die im Laufe weniger Stunden in großen Massen gefundenen Eiterleukocyten beim sensibilisierten Tiere nicht einfach mit den pseudoeosinophilen des Blutes identifiziert werden können. Sie sind eben stets viel ärmer an Granulis und Oxydase, auch der Zellkern ist stärker fragmentiert. Es ist schwer zu erweisen, aber nach unseren Befunden höchst wahrscheinlich, daß sie alle eine eosinophile oder pseudoeosinophile Phase durchgemacht haben. .... wir können aber erweisen, daß die granulaarmen oder oft granulafreien fragmentiertkernigen Eiterzellen aus den eosinophilen und den

[1] Zit. nach der Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 4, 135 f.

pseudoeosinophilen Leukocyten hervorgehen." Bei den intraperitoneal sensibilisierten Tieren beobachtete er bald nach der Reinjektion eine sehr starke Eosinophilie an den Gefäßwänden, spärlicher in den gefäßfreien Strecken und kommt zu der Deutung: „... die grobgekörnten Eosinophilen sind hier aber nur eine Durchgangsstufe und bilden sich zu oxydase- und granulaarmen Eiterleukocyten um." Der Eosinophile soll der funktionell höchststehendste Leukocyt sein und als erste Stufe aus den basophilen Rundzellen hervorgehen. „.... wir glauben es jedoch wahrscheinlich machen zu können, daß der pseudoeosinophile Leukocyt diejenige Leukocytenform ist, die bei weniger stürmischen Reizwirkungen entsteht (Serumwirkung beim normalen Tier). In der Umgebung von chronischen Reizpunkten (Parasiten, zerfallendes Carcinom u. v. a.) finden sich sehr oft zahlreiche eosinophile Zellen, dem Zentrum genähert dagegen fast ausschließlich fragmentkernige Formen, meist als neutrophile bezeichnet. Unserer Meinung nach entspricht es den weniger stürmischen Reizwirkungen einer peripheren Zone, daß sich hier die eosinophile Stufe länger hält und deshalb in größerer Zahl angetroffen wird als im Zentrum. Wir lehnen deshalb die häufigst gegebene Erklärung ab, wonach verschiedene physiologische Aufgaben die verschiedene Anordnung dieser Leukocytenform regeln" [1].

v. Möllendoff scheint an dieser Stelle ein Fehler unterlaufen zu sein, es ist kaum anzunehmen, daß er bewußt einen derartigen Widerspruch zu Druck gibt. Es ist nämlich völlig unlogisch, daß einmal der pseudoeosinophile Leukocyt bei weniger stürmischen Reizwirkungen entsteht, und der Eosinophile die höchste Funktionsstufe einnehmen soll, während andererseits bei Parasiten und zerfallenden Carcinomen usw. im Zentrum des Herdes (wo erfahrungsgemäß die Reizwirkungen am stürmischsten sind) pseudoeosinophile Leukocyten angetroffen werden, umgekehrt in der Peripherie die eosinophilen.

Die lokale Entstehung der Leukocyten regelt sich nach *v. Möllendorff* etwa so: aus den omnipotenten Gefäßwandzellen und den Fibrocyten sowohl des lockeren als auch des straffen Bindegewebes entwickeln sich über die Histiocyten die basophilen Rundzellen; diese bilden bei starken (akuten) Reizwirkungen den Eosinophilen, der später seine Granula ausstößt und zum Pseudoeosinophilen wird. Bei weniger stürmischen Reizwirkungen entsteht der Pseudoeosinophile aus der basophilen Rundzelle direkt. Auf der Hälfte des Weges, d. h. bis zur Bildung der basophilen Rundzellen, ist die Umkehr und Rückbildung in „sensibilisierte" Fibrocyten jederzeit wieder möglich.

v. Möllendorff sucht seine Anschauungen noch durch ein besonderes Experiment zu stützen. Am Versuchstier wurde rasch die Vena jugularis doppelt unterbunden und herausgeschnitten. Mit entzündungserregendem Serum gefüllt und im Brutschrank bebrütet, fanden sich im Lumen der Vene dann alle Leukocytenarten, die demnach nicht aus dem Blute stammen konnten, sondern lokal aus den Gefäßwandendothelien über basophile Rundzellen usw. entstanden sein mußten.

Die Arbeiten der *v. Möllendorff*schen Schule mußten natürlich alle diejenigen Forscher auf den Plan rufen, die die Emigrationslehre für das einzig Richtige ansahen. So ist in der Folgezeit ein regelrechter „Krieg" entstanden, der nicht nur im Laboratorium, sondern auch auf dem Papier ausgetragen wurde.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten und zu weit führen, alle einschlägige Literatur anzuführen. Ich nenne nur die Arbeiten von *Aschoff, Maximow, Naegeli, Rössle, Gerlach, Lubarsch, Masugi, Carrel* und *Ebeling* und *Fischer-Wasels* und verweise im übrigen auf die genaue Literaturangabe bei *Fischer-Wasels* [2]. Gerade dieser Forscher hat die Fehde um die Herkunft der polymorphkernigen Leukocyten besonders temperamentvoll geführt, und seine Schüler haben eine

[1] Zit. nach der Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 4, 135f.

[2] *Fischer-Wasels:* Klin. Wschr. **7**, Nr 44.

Reihe guter Arbeiten geliefert, die verdienen, in den wesentlichsten Punkten hier angeführt zu werden. *Falk* prüfte den Vena jugularis-Versuch nach und kam zu einer völligen Ablehnung der *v. Möllendorff*schen Ergebnisse. Seine Methodik war so exakt, daß *v. Möllendorff* selbst die „verminderte Schlagkraft" dieses Beweisstückes, mit anderen Worten die Unrichtigkeit, zugeben mußte. *Fuchs* setzte sich mit der *Knake*schen Arbeit auseinander; er konnte in den Tusche-Speicherungsversuchen zwar die rein morphologisch-deskriptiven Angaben bestätigen, er hält aber die Auswertung im Sinne *v. Möllendorffs* für gewagt, besonders in Anbetracht der unsicheren Methodik, die durch Projektion übereinanderliegender Bilder in eine Ebene leicht irrige Resultate vortäuschen könne. Zur gleichen Überzeugung kam neben anderen auch *Maximow*. *Chassel* erklärt den normalen Reichtum des Bindegewebes an Leukocyten bei erwachsenen Mäusen als Auswirkung entzündungserregender Einflüsse (Flöhe, Bißwunden, Unreinlichkeiten usw.). Er hält die „lochkernigen Leukocyten", dieses wichtige Zwischenstück *v. Möllendorffs*, für ein Charakteristikum bei Mäusen und Ratten. (*Stockinger* will sie auch im menschlichen Bindegewebe gesehen haben!) *Büngler* endlich konnte eine Proportionalität zwischen Blut- und Entzündungsleukocyten für die verschiedensten Leukocytenwerte der Peripherie nachweisen. Seine gut durchdachten Tusche-Speicherungsversuche sprechen entschieden gegen die *v. Möllendorff*sche Lehre. *Gerlach* und *Jores*, *Gerlach* und *Finkeldey* finden in ihren Arbeiten ebenfalls keine Anhaltspunkte für eine histiogenetische Entstehung der Granulocyten, sie glauben dagegen sichere Belege für die Emigrationstheorie bringen zu können. Eine Umwandlung von ausdifferenzierten Histiocyten oder Monocyten (Makrophagen) zu polymorphkernigen Leukocyten konnten weder *Masugi*, *Carrel* und *Ebeling* (Kulturversuche an Monocyten), noch *Seemann* u. a. bei ihren Untersuchungen beobachten. All diese Arbeiten konnten jedoch nicht zur endgültigen Klärung der Streitfrage beitragen, im Gegenteil, die Polemik von beiden Seiten wurde immer erbitterter, und man kann sich des Eindruckes nicht erwehren, als sei jener unglückliche Punkt erreicht, in dem, wie so oft nicht mehr um die *Sache*, sondern um die *Person* gestritten wird, ein Übel, das scheinbar der ganzen Entzündungsfrage anhängt.

III. Themastellung.

Es ist ganz gewiß ein Nachteil, wenn Untersuchungsmethoden zu einseitig werden. Tote, gefärbte Schnittpräparate *alleine* können das biologische Geschehen im lebenden Organismus niemals vollständig aufklären; auch das beste Experiment wird nicht die Natur kopieren können, allzu leicht kann man getäuscht werden und Falsches für wahr halten. Die Kenntnisse werden unvollständig bleiben, solange man nicht alles *natürlich* sehen kann, so sehen kann, daß das Zuschauen die Vorgänge unbeeinflußt läßt. Bis dahin aber werden hypothetische Erklärungen die Brücken zwischen unseren „festen Punkten" schlagen müssen; aber wenn man schon mit einer Theorie arbeitet, dann muß man von ihr verlangen können, daß sie auch *alle* Erscheinungen erklärt, sie muß sowohl der Klinik als auch dem Laboratorium gerecht werden, ärztlich in erster Linie aber der Klinik, denn das Laboratorium soll im praktischen medizinischen Handeln die Klinik lediglich unterstützen. Die Emigration der Blutleukocyten wurde von *Cohnheim* bewiesen, und sie widerspricht keiner der entzündlichen Erscheinungen; die Lehre *Ehrlichs*, daß das Knochenmark *alleine* die Bildungsstätte der Granulocyten ist,

ist sehr vielfach gestützt und macht auch das komplizierteste Blutbild verständlich. Die Lehre von der lokalen Genese aber bringt, ohne ebenso strikte Beweisführung, nur Verwirrung in das ohnehin schon komplizierte Gebiet.

Der leitende Grundgedanke zu dieser Arbeit war der, zu untersuchen, ob und welche Zusammenhänge zwischen den eosinophilen Granulocyten eines entzündeten Gewebes, des peripheren Blutes und des Knochenmarkes bestehen. Wenn sich auch für die „Nur-Emigration" oder die histiogenetische Theorie keine absolut gültigen Beweise erbringen lassen, so läßt sich doch vielleicht für das Eine oder das Andere durch eine Anzahl eindeutiger Erscheinungen ein hoher Grad der Wahrscheinlichkeit errechnen.

Bei den Untersuchungen wurde das Hauptgewicht auf die eosinophilen Granulocyten gelegt, weil sie eine besondere Stellung bei den anaphylaktischen Entzündungen einzunehmen scheinen, weil sie in verhältnismäßig geringer Zahl auftreten und relativ gut zu übersehen sind.

IV. Eigene Untersuchungen.

Methodik.

Die folgenden Untersuchungen wurden ausnahmslos an Meerschweinchen durchgeführt. Zur Verwendung gelangten nur männliche Tiere, um irgendwelche Veränderungen des Blutes durch Gravidität usw. von vorneherein auszuschließen. Die Tiere waren fast alle ausgewachsen und hatten ein Durchschnittsgewicht von 350—400 g; um nach Möglichkeit nur gesunde zu benützen, wurden sie zunächst etwa eine Woche lang beobachtet, gleichmäßig gefüttert und fortlaufend Blutausstriche von ihnen untersucht. Es gelangten prinzipiell nur solche Tiere zu den Versuchen, deren Blutbild der Norm entsprach. Als Maßstab für die Normalität diente das Hämogramm (ausgezählt auf der Differentialzähltafel nach *Schilling*) mit folgenden Differentialzahlen:

Basophile (Mastzellen) 0—1—2%; Eosinophile 0—1—2%; Pseudoeosinophile: Myelocyten, Jugendliche und Stabkernige 0%, Segmentkernige 30—35% (geringere Werte nicht selten); Lymphocyten (große und kleine) 60% (zuweilen höher); Monocyten 3—5%. Vergleichsweise wurden ab und zu die Eosinophilen im „Dicken Tropfen" nach *Schilling* ausgezählt (500—1000 Zellen), wobei sich Werte ergaben, die etwas über den Ausstrichwerten lagen.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß hohe Lymphocytenwerte bei niedrigen Zahlen der Pseudoeosinophilen für gesunde Tiere sprechen. Lymphocytopenie mit starker regenerativer Linksverschiebung der vermehrten Pseudoeosinophilen zeugen für pathologische Prozesse, und man sollte solche Tiere nicht verwenden. (So sezierte ich zwei Tiere mit „verschobenen" Blutbildern und fand eine Pneumonie bzw. eine eitrige Peritonitis!)

Die Entzündungsversuche wurden normaliter an Tieren durchgeführt, die durch intraperitoneale bzw. subcutane Injektion von Hühnerblut, das durch Punktion einer Flügelvene gewonnen wurde, sensibilisiert, d. h. hyperergisch gemacht worden waren. Die Erstinjektion geschah mit einer Dosis von 0,1 ccm, die Reinjektionen 4—6 Tage später mit denselben Dosen. Zum Studium der Entzündungen wurden mit einer feinen Rekordkanüle voll Hühnerblut kleine Quaddeln subperitoneal in die Muskulatur gesetzt; um Tiermaterial zu sparen, wurden bei ein und demselben Tiere mehrere Quaddeln gesetzt und zwar so, daß bei der Ent-

nahme der Injektionsstellen vom noch lebenden Tier, diese Stellen denselben Prozeß in verschiedenen Entzündungsstadien zeigten. Die notwendige Laparotomie wurde in Äthernarkose ausgeführt, das Abdomen während des Versuches mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Wattebausch abgedeckt.

Bei allen Versuchen wurden vorwiegend die Frühstadien der Entzündung untersucht; das Hühnerblut wirkte von nur 5 Minuten bis etwa 1 Stunde.

Für Vergleichsuntersuchungen wären extreme Werte der Eosinophilen geeignet gewesen. Es ergab sich insofern eine Schwierigkeit, indem nämlich durch fortgesetzte Vogelblutinjektionen, mit dem Endziel hoher Bluteosinophilien, der Peritonealraum in ein chronisches Entzündungsstadium geriet. (In diesem Zeitpunkte haben Entzündungsversuche tatsächlich verwischte Bilder gegeben, siehe Meerschweinchen 4 und 3!) Bis zur Durchführung der Versuche wurde deshalb solange gewartet, bis die „Injektionsentzündung" abgeklungen war, ein Zustand, der zeitlich der Rückkehr des Blutbildes zur ungefähren Norm entsprach. In diesen Stadien hätten aber anderseits Knochenmarksuntersuchungen kaum prägnante Resultate gezeigt. Es wurden daher die vergleichenden Untersuchungen zwischen peripherem Blut und Knochenmark in einer besonderen Versuchsreihe erledigt.

Beobachtungen an eosinophil-granulierten Leukocyten.

1. Im peripheren Blut.

Das periphere Blutbild veränderte sich bei fast allen Tieren nach Hühnerblutinjektionen in der gleichen Weise. Durch fortlaufende Blutuntersuchungen (von 5 zu 5 Minuten) konnte ich schon $^1/_2$ Minute nach der Injektion eine zunehmende Verminderung der Pseudoeosinophilen feststellen. Nach 10—15 Minuten setzte eine Vermehrung mit gleichzeitiger Lymphocytopenie ein, die nach etwa 4—5 Stunden ihre höchsten Werte erreichte (65—70%). In den nächsten Stunden sinken die Pseudoeosinophilen wieder ab, und meistens werden nach 24—36 Stunden wieder normale oder verminderte Werte beobachtet. Die Vermehrung der pseudoeosinophilen Granulocyten, die manchmal mit einer leichten Linksverschiebung gepaart ist, wird meistens durch eine länger dauernde Monocytose abgelöst, dabei treten auch Übergangsformen und lymphoide Reizzellen auf.

Die Zahl der Eosinophilen verändert sich nach der ersten Injektion nie wesentlich, dagegen tritt nach der Reinjektion (vom 4. Tage nach der Erstinjektion ab) fast ausnahmslos eine Zunahme der Zellen ein, eine Zunahme, die durch wiederholte Injektionen bis zu Werten von 15, 20 und mehr Prozent gesteigert werden konnte, wobei dann auch viele Kerne eine jugendliche Form annehmen. Wiederholt man die Injektionen nicht, so sinken die Eosinophilen wieder zu normalen Werten ab. Dieses Absinken tritt übrigens auch kurz nach einer Injektion ein, so daß man den Eindruck gewinnt, als würde es nach Art der Verteilungsleukocytosen geregelt.

Die basophilen Mastzellen zeigen kein typisches Verhalten. Gleichzeitige Vermehrung der Basophilen und der Eosinophilen, wie sie *Öller* z. B. beschreibt, konnte ich auch beobachten. Man darf jedoch Zweifel

hegen, ob es sich dabei um etwas Gesetzmäßiges handelt, denn einmal tritt diese synchrone Vermehrung sehr unregelmäßig auf, und außerdem konnten auch bei Normaltieren Schwankungen von 0—4% beobachtet werden.

Die *typischste Veränderung des peripheren Blutes* ist jedenfalls die *Vermehrung der Eosinophilen als Antwort auf wiederholte, parenterale Zufuhr von heterologem Eiweiß,* in diesem Falle Hühnerblut, wobei zu beachten ist, daß die Eosinophilie scheinbar unabhängig davon ist, *wieviel* jedesmal injiziert wird, denn ich konnte keinen Unterschied in ihrer Größe feststellen, ob nun 0,1 ccm oder gar 6 ccm in den Peritonealraum gebracht wurde. Das dürfte jedenfalls der *v. Möllendorff*schen Anschauung, daß die Eosinophilen in den Gefäßwänden lokal als Ausdruck eines sehr stark wirkenden Entzündungsreizes entstehen, widersprechen, denn es müßten notgedrungen um so mehr entstehen, je energischer der Reiz wäre, was in diesem Falle gleichbedeutend wäre mit der Quantität des entzündungserregenden Agens. An dieser Stelle sei noch erwähnt, daß bei fast allen Tieren kurze Zeit nach Reinjektionen von artfremdem Eiweiß (beobachtet nach Injektion von Hühnerblut und sterilisierter Kuhmilch) im Blutausstrich zahlreiche „Kurloff-Körperchen" zu beobachten waren. Sie zeigten bei der Giemsaschnellfärbung *(Schilling)* eine komplizierte Struktur. Die Zellen, die solche Körperchen enthielten, hatten vorwiegend lymphoiden Charakter, glichen einige Male aber ausgesprochenen Monocyten. Die Körperchen waren in den typischsten Fällen in etwa 10% aller „Lymphzellen" enthalten. Schon lange ist das Auftreten von Kurloff-Körperchen bei trächtigen Meerschweinchen bekannt. Da sie im vorliegenden Falle nur bei männlichen Tieren auftraten, deren Organismus artfremdes Eiweiß abbauen mußte, ließe sich vielleicht die Vermutung aussprechen, daß die Körperchen im Zusammenhang mit einem solchen Abbau stehen (Schwangerschaftsintoxikation der weiblichen Tiere?).

2. Im Knochenmark.

Will man den Fragenkomplex — histiogene oder hämatogene Abstammung der „Entzündungsleukocyten" — lösen, so muß man notgedrungen das Knochenmark mit in die Untersuchungen einbeziehen, unterläßt man das, so bleiben die Ergebnisse mehr oder weniger spekulativ. Über die Neutrophilen (Pseudoeosinophilen) und ihre Beziehungen zum Knochenmark liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Man kann das hier Interessierende etwa so formulieren: bei akuten Prozessen sind im Mark die jugendlichen und Stammformen relativ vermehrt, weil der Reifungsprozeß abgekürzt verläuft. Aus den gleichen Ursachen erklärt sich die periphere „regenerative Kernverschiebung". Umgekehrt zeigt das Mark bei chronischen Prozessen mehr „veraltete, degenerative" Kerne. Ein inniger Zusammenhang zwischen Eiterungen und Knochen-

mark kann als sichergestellt gelten, und zwar treten die höchsten Markwerte dann auf, wenn neutrophile Prozesse lange Zeit hindurch dauern; bei den akuten hohen Leukocytosen mit regenerativen Kernverschiebungen finden sich umgekehrt verminderte Markwerte der Neutrophilen. Für diese Wirkungsweise ließe sich ein klinisches Pendant finden in der Peritonitis: bei der hochakuten, tödlichen Form finden sich anatomisch, von einer mäßigen Hyperämie abgesehen, keine wesentlichen Veränderungen. Das Peritoneum kann sich gleichsam nicht auf den Überfall vorbereiten *(Sauerbruch)*; das Knochenmark reagiert überstürzt (stärkste Linksverschiebung bei agonaler Ausschwemmung ins Blut). Bei einer mehr schleichenden Invasion der Infektion kann sich der Organismus anpassen, und das Peritoneum antwortet durch Abkapselung mit Eiterbildung.

Es fragt sich nun, ob die eosinophile Komponente des Knochenmarkes in der gleichen Weise reagiert wie die neutrophile. Es ließe sich vielleicht eine Linksverschiebung aufzeichnen; man darf aber nicht die extremen Veränderungen erwarten, wie sie sich bei den Neutrophilen beobachten lassen, denn der Kern der Eosinophilen ist schon normaliter sozusagen physiologisch jugendlich *(Arneth)*; Myelocyten werden praktisch nie im Blute registriert und zudem verhält sich diese Zellart bei akuten Entzündungen geradezu umgekehrt wie die Neutrophilen, d. h. in der „akuten Kampfphase" *(Schilling)* verschwinden sie und treten erst wieder in der „Heilungsphase" auf. Es ist sicher gewagt, die eosinophilen Granulocyten als „Entzündungszellen" schlechthin zu bezeichnen, etwa im Sinne *v. Möllendorffs*, denn man darf nicht vergessen, daß die allergische eine Sonderform der Entzündungen ist.

Über das Verhalten der eosinophilgranulierten Leukocyten im Knochenmark liegen in der Literatur nur wenige Angaben über Studien am Meerschweinchen vor. Zahlenangaben fand ich nur für Kaninchen und Hund (Literatur bei *Schwarz*). *Schlecht, Schwenker, Melnikow* [1] u. a. beschränken sich auf die Angaben, daß bei der anaphylaktischen Eosinophilie des Blutes eine ausgesprochene Vermehrung dieser Zellen auch im Mark zu finden sei. Umgekehrt beobachteten *Dudgeon* und *Ross* [1] nur wenige Markeosinophile bei Hyp- und Aneosinophilie der Peripherie. Nicht ohne Grund verzichten die meisten Untersuchungen auf Zahlenangaben, denn einem *richtigen* Auszählen stellen sich zahlreiche technische Schwierigkeiten in den Weg. Auch *Schilling* erwähnt im „Handbuch der normalen Physiologie", daß man ein eosinophiles Mark mit oft großen Massen von eosinophilen Zellen, mit und ohne Eosinophilien der Peripherie finden kann. Stärkere Grade sollen eine gute Korrespondenz zwischen Blut und Mark zeigen, so z. B. bei Wurmprozessen, die

[1] Die Originalarbeiten standen mir nicht zur Verfügung. Ich zitiere nach *E. Schwarz:* Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen Eosinophilie. Erg. Path. **17 I** (1914).

wieder nur ein Sonderfall der allergischen Eosinophilie darstellen. *Sternberg* erwähnt in seiner Arbeit über Knochenmarksuntersuchungen, daß die Zahl der Eosinophilen vermehrt sei, daß aber die eosinophilen Myelocyten die eosinophilen Leukocyten überwiegen. In scheinbarem Widerspruch zu diesen Angaben stehen die Ergebnisse einer Arbeit von *Homma*, der seine Resultate dahin formuliert, daß nach der Injektion von Parasitenteilchen das Knochenmark Eosinopenie zeigt. Die Knochenmarkseosinophilie soll von Anfang bis zu Ende der Reaktion (oft bis zu 72 Stunden) negativ verlaufen. *Homma* hat auch das Reaktionsgewebe in der Umgebung der Parasitenteilchen untersucht und dort Eosinophile gefunden. „... die Eosinophilen des Gewebes sind zu Beginn der Reaktion immer reife Zellen, also Leukocyten, erst bei Verstärkung des Reizes oder langer Dauer desselben mischen sich Myelocyten bei" [1]. In dieser Angabe findet sich vielleicht der Schlüssel zur Lösung des Widerspruches. Überträgt man die am Anfang dieses Abschnittes gemachten Überlegungen bezüglich der Neutrophilen nun auf die Eosinophilen, so ließe sich etwa folgende Erklärung geben: *bei allergischen Prozessen werden eosinophile Zellen in der Peripherie beansprucht, der Bedarf wird zunächst aus dem zirkulierenden Blut gedeckt.* Dieser Abgang wird bestätigt durch das vorübergehende Absinken der Eosinophilen nach erfolgter Injektion des spezifischen Reizmittels (Hühnerblut s. S. 517). Bei fortlaufenden Auszählungen des peripheren Leukocytenbestandes konnte man beobachten, daß die Werte der Eosinophilen nach erfolgtem Absinken sehr bald die Norm wieder erreichen und in geringem Maße zunächst sogar vermehrt erscheinen. Man könnte sich denken, daß aus dem „physiologischen Reservoir" des Knochenmarkes das Blut zuänchst wieder aufgefüllt würde, so daß es dort (im Mark) evtl. zu einer Eosinopenie kommen könnte. Nun würde eine akute Regeneration eintreten, weshalb zu diesem Zeitpunkte vorwiegend eosinophile Stammformen gefunden würden. Es liegt auf der Hand, daß die gesamte Zahl der Eosinophilen dabei durchaus normale Werte zeigen kann. Erst bei längerer Reizung „hypertrophiert" gewissermaßen die eosinophile Komponente, und es ließe sich dann ein typisches eosinophiles Mark und Eosinophilie erwarten.

Zu diesen Überlegungen kam ich, als ich verschiedene Befunde nicht so ohne weiteres mit den Literaturangaben in Einklang bringen konnte. Es ist nun interessant, die gewonnenen Resultate unter diesem Gesichtswinkel zu betrachten.

Zunächst sei noch kurz die *Methodik* geschildert. Es kam bei den Knochenmarksuntersuchungen sehr darauf an, trotz der wenigen Versuchstiere einen relativ sicheren Maßstab für die Werte der Eosinophilen zu erhalten. Ein „geübtes Schätzen" aus einer Untersuchungsreihe von nur 12 Tieren ableiten zu wollen, scheint mir mehr als gewagt.

[1] Zit. nach *Homma:* Virchows Arch. **233**.

Es mußte daher versucht werden, ungeachtet der schwierigen Technik, die Werte zahlenmäßig, etwa nach der *Ehrlich*schen Auszählungsmethode festzuhalten. Auf diese Weise lassen sich natürlich nur relative Prozentzahlen gewinnen, aber es kommt in diesem Falle, wo akute Reize nur wenige Tage wirken konnten, mehr auf das Verhältnis der reifen Zellen zu ihren Stammformen an (s. obige Ausführungen!).

Untersucht wurde das *Knochenmark vom Femur beider Seiten.* Die Tupfpräparate trockneten 24 Stunden an der Luft und wurden mit May-Grünwald und Giemsa (kombinierte *Pappenheim*sche Methode) fixiert und gefärbt. Gezählt wurden je 2000 Zellen bei stärkster Vergrößerung und bei Einteilung des Gesichtsfeldes durch ein *Schilling*sches Zählfenster. Registriert wurden alle kernhaltigen Zelltypen außer den erythrocytären Elementen. Es ergaben sich folgende Befunde:

Prozentuale Eosinophilie im:

	Blut	Knochenmark			Bemerkung
		Eosinophile	Eosinophile Myelocyten	Zusammen	
	%	%	%	%	
Normaltiere:					
Meerschweinchen 1	1	5,5	1,6	7,1	
„ 2	2,5	5,5	1,8	7,3	
„ 3	0,5	4,1	1,95	6,05	
„ 8	0,5	4,5	1,75	6,25	
„ 9	0	2,7	1,3	5,0	
Sensibilisierte Tiere:					
Meerschweinchen 4	9	2,7	3,6	6,3	
„ 5	7	3,9	4,7	8,6	
„ 6	8	2	4,6	6,6	
„ 7	6	4	2,8	5,8	
„ 10	17	2,8	5,2	8,0	Im Mark einige Kurloff-Körperchen
„ 11	0,5	2,9	1,3	4,2	
„ 12	1,5	7,4	0,6	8,0	

Die höchste Bluteosinophilie betrug bei Meerschweinchen 9 3,5% nach 5 Reinjektionen, bei Meerschweinchen 12 14,5% nach 2 Reinjektionen.

Unter „Eosinophilen" sind alle diejenigen Formen angeführt, die durch ihre Größe und Kerngestaltung auf eine gewisse Reife schließen ließen. Da die Kerne, wie schon gesagt, oft sehr jugendlich erscheinen, war die Entscheidung, Myelocyt oder reife Zelle, nicht immer leicht. Es wurden daher als eosinophile Myelocyten prinzipiell nur die großen Formen mit dem typischen, schwach gefärbten Myelocytenkern herausgegriffen.

In der Tabellenbesprechung sollen vorerst einmal die Tiere 9 und 12 unberücksichtigt bleiben, da sie sich nicht mehr im akuten Stadium befanden.

Beim Vergleich der Gesamtwerte von eosinophilen Knochenmarkszellen zwischen norm- und hyperergischen Meerschweinchen findet man keine typischen Veränderungen, wenn auch das Mark der allergischen Tiere eine geringe Neigung zur Eosinophilie zeigt. Grundlegend verändern sich dagegen die Verhältnisse, wenn man die reifen Zellen in Beziehung zu den Myelocyten setzt. Im abgerundeten Mittel ergibt sich für die Normaltiere:

Eosinophile: eosinophile Myelocyten = 4:2

für die hyperergischen Tiere:

Eosinophile: eosinophile Myelocyten = 3:4.

Das bedeutet mit anderen Worten, daß *das akut gereizte Mark nach kurzer Zeit die eosinophilen Stammzellen relativ vermehrt zeigt,* gegenüber den reifen Eosinophilen von:

1:2 auf 1:0,75.

Es lassen sich sogar noch die Übergänge nachweisen; bei mäßigem Ansteigen der Eosinophilen in der Peripherie sind im Mark noch die reifen Zellen in der Mehrzahl, nimmt die Bluteosinophilie aber erst höhere Grade, an, so verschiebt sich das Verhältnis zugunsten der jungen Stammformen. Die „reifen" Zellen zeigen dann aber noch eine gewisse Jugendlichkeit, etwa im Sinne der Linksverschiebung der Neutrophilen. Läßt die Reizung in der Peripherie nach, so werden keine Eosinophilen mehr benötigt (im Blute sinken sie dann zu normalen Werten ab). Die relativ vermehrten Stammformen müssen nun ausreifen können und sich in einer erhöhten Zahl reifer Zellen wiederfinden lassen. Der Beweis für diese Annahme liegt nach meiner Ansicht in dem Knochenmarksbild von Meerschweinchen 12. Nachdem die höchste Bluteosinophilie von 14,5% innerhalb von 5 Tagen zur Norm zurückgekehrt war, zeigte das Mark ein Verhältnis:

Eosinophile: eosinophile Myelocyten = 7:0,5, wobei bemerkt werden soll, daß fast alle Eosinophilen einen reifen Wurst- und Segmentkern zeigten.

Meerschweinchen 11 fügt sich nicht so ausgesprochen in das Gesamtergebnis ein. Es fiel aber während der ganzen Beobachtungsdauer auf, daß das Tier eine sehr schlechte „eosinophile Reaktionslage" hatte (s. auch Entzündungsversuche S. 531 f.), war doch erst nach vier Reinjektionen eine Eosinophilie von nur 3,5% zu erzielen (Komplikation?).

Ich möchte zum Abschluß dieses Abschnittes die Resultate zusammenfassen in den Sätzen:

Die eosinophile Komponente des Knochenmarkes beim normergischen Meerschweinchen zeigt in der Hauptsache reife Zellen. Beim sensibilisierten, hyperergischen Tiere läßt sich im akuten Reizstadium keine typische Eosinophilie oder Eosinopenie nachweisen. Jedoch sind die jugendlichen Stammformen relativ vermehrt, die reifen Zellen vermindert. Läßt der Reiz nach, so können die Jugendformen ausreifen, und

es finden sich dementsprechend reife Formen relativ stark vermehrt. Die Befunde lassen sich sehr wohl dahin zusammenfassen, *daß eine Korrespondenz des Gehaltes an eosinophilen Zellen zwischen peripherem Blut und Knochenmark besteht.*

3. Im entzündlich gereizten Gewebe.

a) An intraperitoneal sensibilisierten Tieren.

Der Versuch, Entzündungen an hyperergischen Tieren zu studieren, ist verständlich, sind doch dabei die Vorgänge gleichsam „vergrößert" zu sehen; die anaphylaktische Entzündung verläuft anarchisch *(Schilling)*. Bei den folgenden Versuchen wurden zwar *alle* entzündlichen Erscheinungen mitregistriert, doch wurde stets der Hauptwert auf das Verhalten der Eosinophilen gelegt.

Die excidierten Gewebsstückchen wurden in Sublimat oder Susa-Gemisch fixiert, in Paraffin gebettet und in 3 μ dicke Schnitte zerlegt, gefärbt wurde mit Giemsa oder Hämalaun-Eosin. Der Vogelblutherd ist stets gut zu erkennen, doch möchte ich auf eine Besonderheit aufmerksam machen. Im Herd fallen oft zahlreiche Granulationen auf, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Alpha-Granulationen haben. Kerne lassen sich meistens infolge der Herddichte nicht erkennen. Man könnte diese „eosinophil-granulierten" Zellen evtl. für eingewanderte Meerschweinchenzellen halten, deren Granula aber kleiner, leuchtender und regelmäßiger sind. Dieser Unterschied kommt besonders bei der Hämalaun-Eosin-Färbung gut heraus, im Gegensatz zur Giemsafärbung, bei der beide Granulationsarten eine mehr schmutzig graurote Farbe annehmen. Zweifellos handelt es sich um Vogelleukocyten, denn ihr Vorkommen ist immer auf den Blutherd beschränkt. Immerhin muß man mit einer gewissen Kritik an die Deutung der Bilder herangehen.

Das Verhalten der Gewebsleukocyten usw., insbesondere der eosinophilen Granulocyten ergibt sich im wesentlichen aus den Versuchsprotokollen, die ich der Einfachheit halber hier anführe. Um Wiederholungen zu vermeiden, habe ich einzelne Stellen gekürzt und auf Vorherliegendes verwiesen, unter anderem auch die langen Hämogramme durch kurze Angaben ersetzt.

Meerschweinchen 1; 372 g. Höchste Bluteosinophilie 8,5%, Entzündungsversuch 7 Tage später bei 3%, 11 Tage nach der Erstinjektion, 5 Tage nach der letzten Reinjektion. Drei Quaddeln mit 10, 20 und 30 Minuten Entzündungsdauer.

Befunde. 10 Minuten-Quaddel. Der Herd liegt in der Muskulatur und grenzt teilweise ans lockere Bindegewebe. In der Nähe liegen mehrere kleine und mittlere Venen. In einer kleinen Vene sind sieben Eosinophile bei normalen Leukocytenwerten, vorwiegend wandständig. Ein anderes Gefäßlumen ist beinahe gestopft voll Leukocyten, darunter sehr viele, zum Teil wandständige Eosinophile. Im lockeren Bindegewebe zwischen Gefäßen und Herd finden sich normale Elemente. Dicht an dem eben beschriebenen Gefäße, doch deutlich aus ihm heraus, liegen vier Leukocyten, darunter ein Eosinophiler. Die vier Granulocyten liegen zwischen Gefäß und Herd, jedoch noch in einiger Entfernung von dem Hühnerblut. In einer weiteren kleinen Vene sitzen fünf wandständige Eosinophile, einige sogar schon teilweise in der Gefäßwand.

Die engere Umgebung des Vogelblutes und das übrige Gewebe sind völlig leukocytenfrei.

20 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Giemsa. In einem kleinen Gefäße, das auf den Herd zu läuft, sind auf einer kurzen Strecke 21 Eosinophile zu zählen; auf dieser Strecke beträgt die Gesamtzahl aller Leukocyten etwa 50. Also ist

ungefähr ein Drittel aller Zellen eosinophil granuliert. An einer Stelle liegen sechs dicht beieinander, wandständig auf den Herd gerichtet, man könnte beinahe von einer Eosinophilenanschoppung sprechen. Auch in anderen Gefäßen fallen die relativ vermehrten Eosinophilen auf, die größtenteils wandständig, teilweise sogar *in* der Wand liegen. Die Wandständigen liegen vorwiegend auf der herdnahen Gefäßwand. Das übrige Gewebe scheint normal und beherbergt keine Leukocyten.

30 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Giemsa. Die Gefäße enthalten große Mengen Leukocyten, darunter auch Eosinophile, allerdings nicht so viele wie im vorigen Präparat. Die Leukocyten sind vorwiegend wandständig. Außerhalb der Gefäße treten nun viele Leukocyten auf, und zwar liegen sie dicht an den Gefäßen sehr zahlreich, weniger zahlreich in einiger Entfernung. Die größte Dichte findet sich an den Gefäßseiten, die nach dem Herde zu liegen. Unter diesen leukocytären Zellen erkennt man auch eosinophile Granulocyten, ohne daß man jedoch von einer typischen Eosinophilie sprechen könnte. Das größte Kontingent wird von den polymorphkernigen Pseudoeosinophilen gestellt. Der gefäßfreie Teil des Bindegewebes zeigt keinerlei Leukocyten, obwohl auch hier Vogelblut eingedrungen ist.

Meerschweinchen 2. 394 g; höchste Bluteosinophilie 7%, Entzündungsversuch 6 Tage später bei 3%, 14 Tage nach der Erstinjektion, 7 Tage nach der letzten Reinjektion.

Vier Quaddeln mit 20, 30, 40 und 50 Minuten Dauer in die subperitoneale Muskulatur; eine mit 60 Minuten Dauer intracutan.

20 Minuten-Präparat: Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Der Vogelblutherd liegt in Muskulatur-Bindegewebe. Im Bindegewebe finden sich neben den normalen Elementen (Fibrocyten usw.). Leukocyten nur in Gefäßnähe. Während die größeren und größten Gefäße durchaus regelmäßige Bilder darbieten, zeigen die mittleren und kleinen regelrechte Leukocytenanschoppungen. In einer kleinen Vene kommen auf etwa 50 Leukocyten 7 Eosinophile, die größtenteils wandständig zum Herd liegen. An einer Stelle ist eine Gefäßabzweigung getroffen. Der Hauptast läuft parallel zum Herd, die Abzweigung entfernt sich. Im Hauptgefäß liegen die meisten Leukocyten wandständig, darunter viele Eosinophile; der kleinere Seitenzweig ist zwar vollgestopft mit Leukocyten (hauptsächlich Pseudoeosinophile), läßt aber keine Eosinophilen erkennen. Im Gewebe außerhalb des großen Gefäßteils liegen 4 Leukocyten, 2 Pseudo- und 2 Eosinophile; sie liegen ausnahmslos auf der Herdseite, während auf der entgegengesetzten Seite, also herdfern, kein einziger Leukocyt nachweisbar ist. Die nähere Umgebung des Vogelblutes ist völlig frei von „weißen" Zellen. Hier findet sich das normale Bild, das überall, auch in größerer Entfernung vom Herd zu sehen ist.

30 Minuten-Präparate: Wie vorher. Im lockeren Bindegewebe finden sich Zellen vom Typus der Makrophagen (Monocyten?), deren Protoplasma Einschlüsse zeigt, die im entfernten an Alpha-Granulation erinnern könnten, sie sind schmutziggelb gefärbt und sehr unregelmäßig gestaltet. Überhaupt zeigt hier das Bindegewebe sehr schöne Bilder. Neben den monocytenähnlichen Makrophagen mit und ohne Einschlüsse sind Pseudoeosinophile, basophile Rundzellen und sehr viele Eosinophile zu sehen. Sogar dicht am Herd zeigen sich ausgeprägt eosinophile Zellen, in der Hauptsache von basophilen Rundzellen begleitet. Auf die Gefäße zu, d. h. vom Herde fort, werden alle Zellarten reichlicher. In einem anderen Schnitt sieht man einen wandständigen Eosinophilen und außerhalb der Vene, allerdings auf der herdfernen Seite, liegen ihrer drei. Da man aber an einem Schnitt nie sagen kann, was unter oder über ihm liegt, so können diese Zellen sehr wohl zwischen einem Gefäß und einer Herdpartie liegen.

Quaddel im Mesocolon. In einem Gefäßchen liegen sehr viele Leukocyten wandständig, darunter 11 eosinophile, keine auf der herdfernen Seite. Dort, wo feinste Venen am Herd vorbeiziehen, kann man oft auf 2 „ausgewanderte" Pseudo-

eosinophile 5 Eosinophile zählen. Irgendwelche Übergänge von basophilen Rundzellen zu Granulocyten lassen sich morphologisch in keinem Falle nachweisen.

40 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Das Hühnerblut ist stellenweise mit feinen Ausläufern zwischen Muskelbündelchen gedrückt worden. In einer Arteriole sind 2 Lymphocyten und 1 Pseudoeosinophiler. Außerhalb dieses Gefäßes, auf den Herd zu in einer Richtung liegend, zählt man 4 Eosinophile neben einigen Polymorphkernigen. In den Muskelsepten, in die Vogelblut eingedrungen ist, sieht man massenhaft Eosinophile und einige Pseudoeosinophile. Die Randzone des Herdes ist fast überdeckt von eosinophiler Granulation, so daß man kaum alles als Vogelleukocyten erklären kann und man wahrscheinlich nicht fehlgeht, wenn man im Herd eingewanderte Eosinophile annimmt. Bemerkenswert ist, daß man nirgends irgendwelche Übergänge im Sinne *v. Möllendorffs* wahrnimmt. Stets kommen die völlig reifen Typen der Granulocyten vor. Bei den Eosinophilen variieren lediglich die Kernformen vom wurstigen bis zum zwei- und mehrlappigen Kern.

50 Minuten-Quaddel: Wie vorher: In einzelnen Gefäßabschnitten sind noch wandständige Leukocyten zu sehen, vereinzelt auch Eosinophile. Jedoch kann man nicht mehr von einer typischen Eosinophilie sprechen. Dicht um den Herd, teilweise in ihm, finden sich Anhäufungen von eosinophilen Granulocyten. In Muskelsepten, in denen beispielsweise 2—3 Vogelerythrocyten liegen, kann man mit Leichtigkeit 15—20 Eosinophile zählen. Diese Eosinophilie ist nicht regelmäßig über die ganze Breite des Herdes; besonders einige Zipfel zeigen die eosinophile Umsäumung. Sonst sieht man im Gewebe nur die typischen Elemente, neben Pseudoeosinophilen, basophilen Rundzellen, wenigen Eosinophilen und monocytenähnlichen Makrophagen; jedoch nirgends Bilder, die etwa als Übergänge zu deuten wären.

60 Minuten-Quaddel. Intracutan, Hämalaun-Eosin. Der Herd liegt in der Muskulatur und grenzt teilweise an das lockere Bindegewebe. Seine nähere Umgebung ist völlig leukocytenfrei. Stellenweise imponieren im Gewebe größere Mengen von Makrophagen, die zum Teil scheinbar noch im Gewebsverband hängen, zum Teil aber sicher losgelöst sind und den Blutmonocyten ähneln. Eine Phagocytose ist einwandfrei nachweisbar; in einzelnen „Monocyten" sieht man Vogelerythrocyten, deren Plasma stark geschrumpft, deren Kerne aber noch deutlich erkennbar sind. Diese Monocyten haben teils rundliche, teils geschwänzte Gestalt. Außerdem finden sich im Gewebe zahlreiche pseudoeosinophile Segmentkernige und vereinzelte Eosinophile. Die Gefäße haben keinen besonderen Leukocytenreichtum.

Meerschweinchen 3; 495 g. Höchste Bluteosinophilie 4,5%, Entzündungsversuch 12 Tage später bei 0,5%, 18 Tage nach der Erstinjektion, 12 Tage nach der letzten Reinjektion. Vier Quaddeln zu 5, 10, 20 und 30 Minuten Entzündungsdauer.

5 Minuten-Quaddel: Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Das Vogelblut erstreckt sich teilweise ins lockere Bindegewebe; in seiner Umgebung beobachtet man keine Leukocyten. An vielen Stellen des Gewebes liegen größere Mengen von Makrophagen, die wahrscheinlich ihre Anwesenheit den vor 12 Tagen erfolgten Injektionen verdanken. In der Nähe des Hühnerblutes sind leider keine größeren Gefäße getroffen, dagegen liegen etwas weiter ab mehrere mittelgroße Venen und Arterien, in deren Lumina keine besondere Vermehrung oder Wandständigkeit der Leukocyten nachweisbar sind. Außerhalb der Gefäße sieht man sehr viele basophile Rundzellen, Monocyten, dagegen kaum granulierte Segmentkernige oder Eosinophile. Auch im übrigen Gewebe finden sich zuweilen solche Bilder.

10 Minuten-Präparate. Wie vorher: Das Vogelblut liegt in einzelnen Partien zwischen der Muskulatur, die durchweg etwas ödematös und gelockert erscheint. An einzelnen Stellen imponieren stärkere Zellanhäufungen, die zum größten Teil

aus Monocyten bestehen. Viele haben den typischen Nierenkern, andere dagegen zwei- und mehrlappige Kerne. Das Protoplasma dieser Zellen wechselt tinktoriell von grau bis leicht rötlich und zeigt eine feine Körnelung. Man könnte an Eosinophile denken, wie überhaupt das Bild an die *v. Möllendorff*schen Beschreibungen erinnert. Nur fehlen hier die typischen Rundzellen, bzw. sie sind nur in verschwindender Anzahl vorhanden, und vor allem hat die ganze Gewebsgegend gar keine Beziehungen zum Hühnerblut. Es handelt sich doch sehr wahrscheinlich um einen Prozeß, der mit den augenblicklichen Vorgängen nichts zu tun hat. Diese Annahme wird verstärkt durch die Tatsache, daß die Umgebung des Herdes völlig frei ist von irgendwelchen Veränderungen; lediglich an einigen wenigen Stellen sieht man einzelne Monocyten. Die Gefäße verhalten sich nicht einheitlich; einzelne zeigen keine Veränderungen, während andere strotzend mit Leukocyten gefüllt sind. Diese Zellen sind größtenteils wandständig, einzelne sitzen sogar schon in der Wand. Sehr wenige Eosinophile, die Pseudoeosinophilen sind in der Mehrzahl. Die Umgebung dieser Gefäße ist leukocytenfrei.

20 Minuten-Quaddel. Wie vorher. Das Vogelblut hat sich verteilt und liegt teilweise in dünnen Streifen zwischen den Muskelbündelchen. Seine Umgebung zeigt, von einzelnen Makrophagen abgesehen, keinerlei Veränderungen. Nahebei liegen einige Venen und Arterien. Während an letzteren noch nichts zu sehen ist, sind die Venenwände mit 6—7 fachen Reihen von Leukocyten bedeckt, deren überwiegende Mehrzahl aus polymorphkernigen Pseudoeosinophilen besteht. Auf Hunderte von Pseudoeosinophilen kommen höchstens einige wenige Eosinophile. Die Zahl der Monocyten ist vermehrt. Durch die größte Ausdehnung des Herdes zieht ein dunkelblauer Streifen, der erst bei näherem Zusehen als kleine Vene erkennbar ist, deren Lumen fast nur aus Pseudoeosinophilen besteht; Erythrocyten scheinen ganz zu fehlen. Auch Capillaren zeigen stärkere leukocytäre Injektionen. In den Venenwänden erkennt man einzelne „langgezogene" Granulocyten. In der engeren Umgebung der Gefäße zählt man nur vereinzelte Pseudoeosinophile oder basophile Rundzellen, keine Eosinophilen, dagegen stellenweise sehr viele Monocyten. Von dieser Zellart abgesehen scheint das übrige Bindegewebe durchaus normal zu sein.

30 Minuten-Quaddel. Präparate wie vorher. Diese Schnittserie zeigt im wesentlichen dieselben Bilder der vorigen Reihe. Auch hier sind kleine Venen als blaue Stränge sichtbar. Man könnte von einer „blauen Stase" sprechen. In der nächsten Umgebung der Gefäße sind nun wesentliche Mengen von Leukocyten, *ohne* Eosinophile, sichtbar.

Meerschweinchen 4; 640 g. Höchste Bluteosinophilie 15%, Versuch 1 Tag später bei 6%, 7 Tage nach der Erstinjektion, 1 Tag nach der letzten Reinjektion (die beiden vorhergehenden Tage je eine Reinjektion). Drei Quaddeln von 5, 20 und 30 Minuten Dauer. Eine „Quaddel" ohne Hühnerblut.

„Gesundes" Gewebsstückchen. Nach 35 Minuten Operationsdauer entnommen. Gefäße normal, vorwiegend polymorphkernige Pseudoeosinophile; keine Vermehrung der Eosinophilen. Keine Wandständigkeit. Einzelne Venen enthalten vielleicht etwas reichlicher Leukocyten. Die Umgebung ist leukocytenfrei. Gewebe: Im allgemeinen läßt sich sagen, daß keine pathologischen Veränderungen zu sehen sind. Ganz vereinzelte Leukocyten. Die bindegewebigen Muskelsepten zeigen wenige Fibrocyten. An bestimmten Stellen bekommt man aber Bilder zu sehen, die den *v. Möllendorff*schen Beschreibungen entsprechen würden. Besonders nach der Oberfläche zu, also dem parietalen Blatt des Peritoneums entsprechend, sieht man dichte Zellanhäufungen. Man hat den Eindruck, als sei das Bindegewebe zwischen Deckepithel und Muskulatur stark gequollen. Zahlreiche Fibrocytenkerne zeigen lockere Struktur, das Plasma ist blau gefärbt. An verschiedenen Stellen vielleicht amitotische Kernteilung. Dazwischen liegen nun zahlreiche andere Zellen. In

erster Linie Eosinophile, vorwiegend nach der Oberfläche zu. Die Kerne sind meist zweisegmentig. Außerdem viele Pseudoeosinophile und basophile Rundzellen. Viele Zellen mit blauem oder graugekörntem Protoplasma ähneln den Blutmonocyten und haben nieren- und wurstförmige Kerne. In zwei solcher Zellen liegen, in Vakuolen, phagocytierte Vogelerythrocyten, deren Kerne stark pyknotisch sind. An der Oberfläche des Peritoneums kleben ebenfalls einzelne Vogelerythrocyten. Ihre Struktur ist noch gut erkennbar, allerdings ist das Protoplasma aufgehellt. Neben diesen Elementen fallen noch viele Meerschweinchenerythrocyten auf, die sowohl an der Oberfläche als auch im Gewebe verteilt liegen. An den Stellen, an denen das Peritoneum glatt aufliegt, sind keine solchen Verhältnisse.

5 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Das Hühnerblut liegt hier ziemlich tief unter dem Peritoneum in der Muskulatur, seine Umgebung zeigt relativ unverändertes Gewebe, im Gegensatz zu anderen Stellen, an denen wesentliche Veränderungen wahrnehmbar sind. Das Bindegewebe macht an solchen Orten einen ödematösen, aufgelockerten Eindruck und ist mit einer grauen, feinkörnigen Masse erfüllt, die vielleicht Fibrin darstellt, denn sie liegt auch auf der Oberfläche des Schnittes (Peritoneum) und beherbergt wechselnde Mengen von Meerschweinchenerythrocyten. Im Bindegewebe liegen kleinere und größere Mengen von Hühnerblut, wechselnd von zwei, drei bis einigen Hundert von Erythrocyten. Überall im Gewebe, also nicht nur dort, wo Hühnerblut eingedrungen ist, bemerkt man eine starke Zellanhäufung. Diese Bilder wechseln an Intensität. Es imponieren zahlreiche Fibrocyten mit lockeren blasigen Kernen, teilweise mit Nucleolus; daneben große Mengen von Makrophagen (Monocyten), mit teils vakuoligem Plasma und nieren- bis wurstförmigen Kernen. Einige beherbergen phagocytierte Vogelerythrocyten, deren Plasma aufgehellt und geschrumpft, deren Kerne stark pyknotisch sind. Fragmentiertkernige Granulocyten sind zu beobachten, jedoch relativ wenige in Anbetracht der großen Mengen von Eosinophilen. Die Mehrzahl der letzteren haben die typische leuchtendrote Farbe, andere machen einen mehr degenerierten Eindruck: ihre Granula sind verwaschener, mehr schmutzigrot, lassen aber die schollige Beschaffenheit noch erkennen. Zahlreiche basophile Rundzellen sind zu beobachten, wenn auch das Auffinden dieser Zellart nicht immer einfach ist, da auch Kerne anderer Zellen im Schnittpräparat diesen Typ vortäuschen können.

Die Gefäße an solchen Stellen zeigen wechselnde Bilder. Allgemein fällt auf, daß nur wenige gefüllt sind; das ganze Gebiet sieht etwas anämisch aus. Andere Gefäße zeigen normale Verhältnisse, wieder andere eine leukocytäre Anreicherung. Eine kleine Vene enthält 48 Leukocyten, davon sind 18 eosinophil; in einer anderen sind von 18 Leukocyten 8 eosinophil, 8 pseudoeosinophil und 2 basophil.

Die Schnittbilder erinnern außerordentlich an die *v. Möllendorff*schen Beschreibungen. Man könnte mit Leichtigkeit alle Übergangsbilder von Fibrocyten über Histiocyten zu basophilen Rundzellen usw. *konstruieren*. Gerechtfertigt würde diese Konstruktion durch die Anwesenheit von Vogelerythrocyten, die den Reiz abgegeben hätten. Sehr wahrscheinlich laufen aber hier zwei Prozesse nebeneinander her. Man muß bedenken, daß das Tier an den drei vorhergehenden Tagen injiziert worden ist; es mußten sich also von vorneherein Entzündungserscheinungen nachweisen lassen. *Rössle* erwähnt z. B., daß Vogelerythrocyten bei höher sensibilisierten Tieren noch nach 8 Tagen nachweisbar sind. *Gerlach* sah noch nach 5 Tagen phagocytierte Erythrocyten und erwähnt auch das entzündliche Ödem des Entzündungsgebietes. Das Ödem und die Auffockerung würden auch die Anwesenheit von *frischen* Vogelerythrocyten, die diffus verstreut liegen, erklären können. Bei der Versuchsinjektion, die ja nicht ohne einen gewissen Druck zu bewerkstelligen ist, sind eben kleinste Blutmengen durch die Gewebsspalten fortgepreßt worden. Diese Erythrocyten sind also rein zufällig dort und nicht als

auslösender Reiz für die Veränderungen verantwortlich zu machen. Es ist ja zudem höchst unwahrscheinlich, daß schon innerhalb von 5 Minuten solche durchgreifenden Veränderungen stattfinden können. Die gleichen Veränderungen waren zudem in dem vorigen Präparate zu sehen, bei dem kein Hühnerblut injiziert worden war. Drittens — und das scheint sehr wesentlich — wies der mehr kompakte Blutherd in seiner Peripherie keine solchen Zustände auf. Man sah ein oder zwei Leukocyten (ohne Eosinophile). Auffällig war die relative Blutarmut in der engeren Umgebung des Herdes.

20 Minuten-Präparat. Wie vorher. Das Gewebe macht den Eindruck einer mäßigen Hyperämie. Während im vorigen Präparat kaum Gefäße getroffen waren, fallen hier größere und zahlreichere auf. Die engere Umgebung des Herdes ist leukocytenfrei. Man findet regelrechte Elemente. Die Wände derjenigen Venen, die nahe am Herd vorbeiziehen, sind dicht mit Leukocyten tapeziert. Z. B. eine mittelgroße Vene: Endothel im ganzen zart, Kerne flach, einzelne groß und locker, Typus der Mesenchymzellen. Im Lumen normale Leukocytenwerte. Die Gefäßwand ist mit einer zwei- bis dreifachen Schicht leukocytärer Zellen bedeckt; davon ist eine erstaunlich große Anzahl eosinophil; fast jede zweite oder dritte Zelle ist ein Eosinophiler, stellenweise liegen sogar vier bis fünf nebeneinander. Durchwanderung ist mit Sicherheit nicht nachweisbar. Die eosinophilen Granulocyten zeigen vorwiegend einen zweisegmentierten Kern, seltener wurstförmige oder höhersegmentierte. Die Capillaren haben keine leukocytäre Vermehrung. Auffällig ist die große Zahl der Monocyten, die scheinbar in keiner Beziehung zum Herd liegen und überall anzutreffen sind. Daneben finden sich Stellen, wie sie nebst allen Veränderungen im vorigen Präparat beschrieben wurden.

30 Minuten-Präparat. Wie vorher. Der Herd liegt ziemlich tief in der Muskulatur und ragt mit einem feinen Zipfel bis an die Oberfläche (Einstichstelle?); er grenzt teilweise ans lockere Bindegewebe. Die Schnitte machen im Gegensatz zu den vorigen einen mehr „normalen" Eindruck; es ist, als habe das Vogelblut hier überhaupt nicht gewirkt. Im großen und ganzen sind nur feinste Gefäße getroffen, die durchschnittlich keinen besonderen Leukocytenreichtum haben. Eine mittlere Vene enthält in der Hauptsache Eosinophile und zeigt auch deutliche „Durchwanderung". Ein Eosinophiler steckt in der Gefäßwand, zwei andere liegen dicht außerhalb. Die Umgebung des Hühnerblutes ist frei von Granulocyten, Lymphocyten und Monocyten. Bemerkenswert sind viele grobe Granulationen, die im Herd und seinen peripheren Teilen sichtbar sind. Solche Bilder wurden bereits bei Meerschweinchen 2 als Vogelleukocyten beschrieben.

Meerschweinchen 6; 392 g. Normaltier: Vier subperitoneale Quaddeln von 15, 20, 25 und 30 Minuten Wirkung.

15 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Das Gewebe sieht durchaus normal aus; in kleinen und mittleren Venen vielleicht etwas reichlicher Leukocyten; unter diesen dominieren die Pseudoeosinophilen. Daneben basophile Rundzellen. Monocyten und sehr wenige Eosinophile. Im Gewebe um das Vogelblut sind keinerlei leukocytäre Zellen nachweisbar. In einiger Entfernung liegen mehrere Zellen vom Typus der Makrophagen mit blasigen ovalären Kernen.

20 Minuten-Quaddel. Wie vorher. Das Hühnerblut liegt in der Muskelmasse der Bauchdecken, einzelne Ausläufer sind zwischen Muskelzügen in die Septen gedrückt worden. An einer Stelle ist eine kleine Vene gleichsam von Hühnerblut umspült. Die Wand dieses Gefäßes ist fast gänzlich mit Leukocyten bedeckt, hauptsächlich von Pseudoeosinophilen. Im Gefäßlumen liegen derer 2, an der Wand 7, teilweise in der Wand ebenfalls 7, außerhalb 2. Keine Eosinophile. Auf einem anderen Schnitt kommt die Vene nicht so nahe an das Hühnerblut heran. Auf diesem Schnitt findet man in dem Gefäß weniger Leukocyten (5), meistens wandständig, ohne Durch- bzw. Auswanderungsbilder. In anderen Gefäßen, welche

weiter ab vom Herd liegen, sind viel weniger markante Erscheinungen sichtbar. Z. B. sind in Venen, die das dreifache Lumen der eben geschilderten haben, nur 2—5 Leukocyten zu zählen. Die Umgebung, also das Bindegewebe usw. ist bis auf die eine oben geschilderte Stelle frei von leukocytären Zellen oder Übergangsformen.

25 Minuten-Quaddel: Die gleichen Erscheinungen wie bei den vorigen Schnitten.

30 Minuten-Präparate: In diesen Schnitten sind keine größeren Gefäße getroffen. Das Gewebe scheint etwas gequollen zu sein. Auch in dieser Serie keine Veränderungen gegen das 20 Minuten-Präparat.

Eine Entzündung kann also höchstens in den Anfangsstadien bestehen und sehr langsam fortschreiten. Bemerkenswert ist der Befund an der kleinen Vene der 20 Minuten-Serie. Dort, wo der Reiz unmittelbar am Gefäß angreifen konnte, zeigt sich ein Wandständigwerden der Leukocyten mit beginnender Durch- und Auswanderung. Eosinophile Zellen treten bei diesem Normaltier nirgendwo auf.

b) An subcutan allergisierten Tieren.

Während die bisherigen Untersuchungen an Tieren durchgeführt wurden, die durch intraperitoneale Injektionen von Hühnerblut sensibilisiert worden waren, stammen die folgenden Präparate von Meerschweinchen, bei denen der gleiche Effekt durch subcutane Injektionen erreicht wurde. Verschiedene Schnittbilder (z. B. von Meerschweinchen 4) deuteten darauf hin, daß einzelne Erscheinungen wahrscheinlich nicht mit der frischen Hühnerblutquaddel in Zusammenhang standen, sondern auf die früheren Reinjektionen, die ja nur wenige Tage zurücklagen, zu beziehen seien. Bei den vier nächsten Meerschweinchen wurden Erst- und Reinjektionen unter die Bauch- bzw. Brusthaut gesetzt, so daß der Peritonealraum gleichsam „jungfräulich" blieb.

Meerschweinchen 8; 395 g. Höchste Bluteosinophilie 10,5%, Versuch am gleichen Tage, 5 Tage nach der Erstinjektion, 1 Tag nach der zweiten Reinjektion. Fünf Quaddeln subperitoneal von 10, 20, 35, 50 und 60 Minuten Wirkung.

10 Minuten-Quaddel. Muskulatur: Hämalaun-Eosin. Der Herd liegt zusammenhängend in einem bindegewebigen Septum der Muskulatur, einzelne Ausläufer erstrecken sich zwischen die Muskelbündelchen. In der Umgebung des Vogelblutes zeigt das Bindegewebe nur regelrechte Zellelemente, jedenfalls keine Leukocyten oder irgendwelche Übergänge. Die gleichen Verhältnisse finden sich über die ganze Breite des Schnittes. Die Gefäße bieten durchaus wechselnde Bilder. Einzelne sind normal, andere, besonders diejenigen in Herdnähe zeigen leukocytäre Anschoppung. Eine kleine Vene ist z. B. wieder als der schon früher geschilderte „blaue Strang" zu sehen. Fast alle kleinen Venen sind gestopft voll Leukocyten, deren größtes Kontingent von pseudoeosinophilen geliefert wird. Größere Venen haben einen zwei- bis dreifachen Wandbelag von Leukocyten. Unter den Leukocyten lassen sich auch eosinophile erkennen, doch scheint ihre Zahl nicht sonderlich vermehrt, sondern den Ausstrichwerten zu entsprechen. In einer kleinen Vene sind z. B. von 41 Leukocyten 5 eosinophil, 35 pseudoeosinophil und einer 1 Monocyt. Alle Zellen sind typisch ausgereift. Das Endothel ist überall zart, seine Kerne flach und unverändert. Die Capillaren und Arterien bieten keinen besonderen Befund.

20 Minuten-Quaddel. Wie vorher. Der Herd liegt in der Muskulatur, seine Umgebung zeigt nur regelrechte Elemente. Keine Veränderungen gegen das vorige Präparat. Die „Stase" ist hier vielleicht nicht so ausgeprägt. In den Gefäßen erkennt man mehr basophile Rundzellen; die Eosinophilen sind in der gleichen Anzahl

wie bei der vorigen Schnittserie zu sehen. In den Schnitten ist leider nur ein kleiner Zipfel der Blutquaddel getroffen.

35 Minuten-Präparate. Wie vorher. Das Vogelblut liegt in kompakter Masse zwischen Muskulatur und Bindegewebe. Es hat eine teilweise verwaschene Farbe, die Erythrocyten zum Teil pyknotische Kerne. Auch hier sind die kleinen Venen überstark mit Leukocyten gefüllt. Die Zellen liegen vielfach so dicht, daß ihr Plasma nicht erkennbar ist; ihre Kerne zeigen den polymorphen Typus. Sehr viele Leukocyten stecken in den Gefäßwänden; auch außerhalb findet man hier und da einige Leukocyten, basophile Rundzellen und Monocyten. Eosinophile lassen sich im Gewebe nicht finden. Die Umgebung des Vogelblutes enthält an einer Stelle, wo eine kleine Vene berührt, einige Leukocyten, an einer anderen wenige Monocyten. Das übrige Gewebe imponiert durch einen gewissen Zellreichtum. Nirgends lassen sich, außer in unmittelbarer Nähe von Gefäßen, Granulocyten oder Übergangsformen feststellen. Eine mäßige Anzahl von Zellen, die als Makrophagen angesprochen werden können, liegen mobil im Bindegewebe.

50 Minuten-Quaddel. Wie vorher. Die Gefäße haben nicht die starken leukocytären Injektionen, dagegen überall relativ viele Eosinophile. Kleinste Venen enthalten noch massenhaft Leukocyten. Außerhalb der Gefäße vorwiegend monocytenartige Zellen. Die Umgebung des Herdes und das andere Gewebe bieten nichts Besonderes.

60 Minuten-Quaddel. Auch hier keine Veränderungen gegen die vorigen Schnitte. Im Bindegewebe scheinen die Makrophagen vermehrt. In Gefäßen nur noch stellenweise Wandständigkeit der nicht besonders vermehrten Pseudoeosinophilen, Eosinophilen, basophilen Rundzellen und Monocyten. Man gewinnt den Eindruck, als wären die Erscheinungen im Vergleich zu den „jüngeren" Stadien zurückgegangen oder noch nicht so weit gediehen.

Im großen und ganzen zeigen diese Präparate nicht die schönen Bilder, die bei den intraperitoneal sensibilisierten Meerschweinchen beobachtet werden konnten. Im Anfang der Reizeinwirkung sieht man zwar eine starke Gefäßreaktion, bestehend in leukocytärer Injektion kleiner Venen, in Wandständigkeit der Leukocyten größerer Gefäße. Das Gewebe in der Umgebung des Hühnerblutes zeigt während der ganzen Versuchsdauer nur regelrechte Elemente. Im 50- und 60 Minutenstadium treten in mäßiger Anzahl Makrophagen auf, von denen der histiogene Ursprung wahrscheinlich ist. Scheinbar ist auch die Zeitspanne von nur 5 Tagen zu kurz, um eine wirksame Sensibilisation zu garantieren. Daraus ließe sich weiter schließen, daß eine Eosinophilie des Blutes, die in fast allen Fällen schon 4 Tage nach der Erstinjektion zu erzielen war, kein unbedingter Gradmesser für die Stärke der Anaphylaxie zu sein braucht.

Meerschweinchen 10; 330 g. Höchste Bluteosinophilie 23%, Entzündungsversuch 4 Tage später bei 17%, 11 Tage nach der Erstinjektion, 1 Tag nach der 5. Reinjektion. Fünf Quaddeln subperitoneal in die Muskulatur von 10, 20, 40 und 60 Minuten Wirkung.

10 Minuten-Präparate: Der Herd liegt in kompakter Masse zwischen Muskulatur und Bindegewebe. In seiner Umgebung sind zahlreiche Gefäße getroffen, teils längs, teils im Querschnitt. Sie zeigen ausnahmslos einen kolossalen Reichtum an Leukocyten. Selbst sehr große Venen sind auf kurze Strecken völlig von ihnen erfüllt, an anderen Stellen sind die Wände mit dicken Lagen bedeckt. Die Arterien und Capillaren enthalten nur wenige gefärbte Zellen. Das Endothel der Gefäße ist in allen Gebieten zart und flachkernig. Die Hauptmasse der Leuko-

cyten wird von den pseudoeosinophilen polymorphkernigen geliefert, daneben sehr wenige Lymphocyten, Monocyten und Eosinophile. Die letzteren dürften nach den Ausstrichwerten (17%) in größerer Zahl erwartet werden. Allerdings ist es es bei dem enormen Zellenreichtum schwierig, *alle* richtig zu erkennen. Diejenigen Eosinophilen, die zu sehen sind, liegen in Gruppen zusammen (Affinität zueinander ?). In den Venenwänden stecken zahlreiche Leukocyten; man kann z. B. beobachten, daß ein Kernsegment außerhalb, die anderen noch innerhalb der Vene sitzen, beide Teile durch einen feinen Faden verbunden. In der engeren Umgebung der injizierten Gefäße liegen wenige Leukocyten, dagegen stellenweise viele Makrophagen. Die Umgebung des Vogelblutes zeigt nichts Besonderes außer den monocytenähnlichen Zellen, die sich auch im übrigen Bindegewebe nachweisen lassen. Es hat den Anschein, als seien diese Zellen mobilisiert. Übergänge von basophilen Rundzellen zu Granulocyten lassen sich morphologisch nirgends nachweisen.

20 Minuten-Quaddel. Man trifft die gleichen Verhältnisse wie beim vorigen Präparat an. In der Umgebung von Venen sind die Leukocyten zahlreicher, im Bindegewebe die Makrophagen vermehrt.

40 Minuten-Quaddel. Die Gefäße in Herdnähe zeigen nicht mehr die großen Leukocytenwerte wie im ersten Präparat, die entfernter liegenden bieten noch die ursprünglichen Bilder. Auch hier dominieren die polymorphkernigen Pseudoeosinophilen. Die Eosinophilen wären, wie schon gesagt, nach dem Blutbilde in höherer Zahl zu erwarten. Einzelne Gefäßwandstellen zeigen ihrer mehrere nebeneinander liegend, jedoch sind die Erscheinungen nicht so typisch wie bei früher untersuchten Tieren. In der Umgebung von Gefäßen hat die Infiltration des Bindegewebes mit leukocytären Elementen stellenweise stärkste Grade angenommen. Man beobachtet alle Zellformen, jedoch vorwiegend Pseudoeosinophile. Sie finden sich auch vereinzelt in der Peripherie des Hühnerblutherdes, jedoch sind die Makrophagen noch zahlreicher. Relativ zahlreich sind auch die Eosinophilen.

60 Minuten-Präparate. Die Schnitte sind derartig gequollen und verzerrt, daß es unmöglich ist, detaillierte Angaben zu machen. Es ist nicht sicher zu entscheiden, ob es sich dabei um ein Kunstprodukt handelt, oder ob ein starkes Ödem diese Bedingungen geschaffen hat. Für das Letztere würde sprechen, daß sich nach etwa 40 Minuten schon bei makroskopischer Betrachtung ergab, daß die Vogelblutquaddel sehr auseinanderlief.

Meerschweinchen 11; 380 g. Höchste Bluteosinophilie 3,5% (nach vier Reinjektionen!). Entzündungsversuch 8 Tage später bei 0,5%, 17 Tage nach der Erstinjektion, 8 Tage nach der letzten Reinjektion.

10 Minuten-Präparate. Die Bilder gleichen durchweg den nun schon oft geschilderten Anfangsstadien. Zu bemerken ist, daß unter den zahlreichen Pseudoeosinophilen relativ viele Eosinophile auffallen, relativ in bezug auf den geringen Ausstrichwert von nur 0,5%.

20 Minuten-Quaddel. Auch diese Bilder entsprechen den früheren Schilderungen entsprechender Präparate.

40 Minuten-Präparate. Die leukocytäre Anfüllung der Gefäße dauert noch an; auch außerhalb der Gefäßbahnen liegen massenhaft Pseudoeosinophile, wenige basophile Rundzellen und kaum Eosinophile. Die monocytenähnlichen Makrophagen sind zahlreich.

60 Minuten-Quaddel. Das Hühnerblut liegt vollständig in Meerschweinchenblut eingebettet; auch das übrige Gewebe ist blutig imbibiert. Höchstwahrscheinlich wurde bei der Injektion ein Gefäß lädiert. Im „intakten" Gewebe imponieren zahlreiche Leukocyten und Makrophagen.

Meerschweinchen 12; 397 g. Höchste Bluteosinophilie 14,5% (nach zwei Reinjektionen). Entzündungsversuch 5 Tage später bei 1,5%, 12 Tage nach der Erstinjektion, 7 Tage nach der letzten Reinjektion.

10 Minuten-Präparate. Das Vogelblut liegt in kompakter Masse zwischen Muskulatur und Bindegewebe. Die Gefäße zeigen, besonders in venösen Abschnitten, mehr oder weniger starke Füllung mit Leukocyten. An einzelnen Stellen sind die Lumina vollständig durch Leukocyten verstopft. Es handelt sich fast ausnahmslos um polymorphkernige Pseudoeosinophile, daneben auch wenige basophile Rundzellen, Monocyten und sehr wenige Eosinophile. In den Gefäßwänden, deren Endothelzellen alle flachkernig und zart sind, stecken hier und da einzelne Granulocyten. In der Umgebung der Gefäße sieht man nur einige wenige polymorphkernige Granulocyten, dagegen mehrere Makrophagen. Ebenso leukocytenfrei ist die Umgebung des Vogelblutes und das übrige Gewebe. Nirgends lassen sich morphologische Übergänge zwischen basophilen Rundzellen und Granulocyten finden. Wohl beachtet man überall monocytenartige Zellen, die scheinbar mobil sind und stellenweise bis dicht an den Herd herankommen.

20 Minuten-Quaddel. Gegenüber der vorigen Schnittserie lassen sich keine wesentlichen Veränderungen entdecken.

40 Minuten-Präparat. In einzelnen Gefäßabschnitten lassen sich zahlreiche eosinophile Granulocyten registrieren, und zwar liegen sie vorwiegend gruppenweise zusammen. In der Umgebung der stark leukocytär injizierten Venen treten nun zahlreiche Leukocyten auf, ebenso lassen sich viele beobachten, die in den normalen Gefäßwänden stecken. Unter den „ausgewanderten" Zellen dominieren die Pseudoeosinophilen, es finden sich aber auch basophile Rundzellen, Monocyten und, ganz vereinzelt allerdings, Eosinophile. Wie bei allen Präparaten läßt sich auch hier erkennen, daß die Erscheinungen in einzelnen Gewebsabschnitten verschieden sind. Während z. B. in der Umgebung einer Vene die leukocytäre Infiltration schon stärkste Grade annimmt, finden sich an anderen Stellen noch durchaus normale Bilder.

60 Minuten-Quaddel. Die Gefäßreaktion, bestehend in leukocytärer Anschoppung, Emigration und Infiltration des Gewebes hat hier geradezu phantastische Formen erreicht. Die engere Umgebung der Venen ist teilweise so stark mit Leukocyten imbibiert, daß es unmöglich ist, die ortsansässigen Zellen zu erkennen. Wiederum liefern die Pseudoeosinophilen das Hauptkontingent, aber es lassen sich auch basophile Rundzellen, Makrophagen und vereinzelte Eosinophile erkennen. Die Dichte der Infiltration nimmt proportional mit der Entfernung von den Gefäßen ab. Die Granulocyten sind stellenweise bis an das Vogelblut herangetreten, einzelne scheinen sogar eingedrungen zu sein; die Gefäßwände sind von Leukocyten durchsetzt, kurz, die Vorgänge, die im 10 Minuten-Präparat eben begannen, haben sich nunmehr kolossal verstärkt. An den stark infiltrierten Stellen lassen sich die mannigfaltigsten Zellformen beobachten. Einzelne Granulocyten scheinen verzerrt, lang gezogen; die Kerne sind stark segmentiert, und es läßt sich selbst beim genauesten Zusehen nicht entscheiden, ob alle Zellen aus den Gefäßen stammen oder ob einzelne nicht doch lokal entstanden sein können. Die Zellformen liegen alle bunt durcheinander gewürfelt, und es bleibt mehr oder weniger dem guten Willen überlassen, die Entscheidung zu treffen.

V. Schlußbetrachtungen.

Was läßt sich nun für die Anfangsstadien der anaphylaktischen Entzündung erkennen bei Berücksichtigung der Ergebnisse, die am peripheren Blut und am Knochenmark gewonnen wurden?

Bei der Durchsicht der Präparate wird der Blick immer wieder auf die enorme Gefäßreaktion gelenkt, sie steht immer im Mittelpunkte der Ereignisse. Zunächst werden die Leukocyten wandständig und schon

nach kürzester Zeit treten sie in so großen Mengen auf, daß die Gefäße im gefärbten Präparate nur noch als „blaue Stränge" zu erkennen sind. Diese Reaktion setzt beim sensibilisierten Tier fast momentan ein, und zwar beteiligen sich vorwiegend die mittleren und kleinen Venen; erst bei längerer Dauer zeigen auch größere Venen, Capillaren und Arterien jene Erscheinungen. Die Leukocyten liegen stellenweise derart gedrängt, daß man einzelne Zellen in ihrem Umfang nicht mehr erkennen kann; zwar sieht man noch die Kernformen, aber über die Beschaffenheit des Protoplasmas läßt sich mit Sicherheit nichts mehr aussagen. Erythrocyten findet man in solchen Gefäßstücken nicht mehr.

Wirkt der Entzündungsreiz längere Zeit hindurch, so treten auch außerhalb der Gefäße Leukocyten auf, zuletzt in so reichlichem Maße, daß die ortsansässigen Zellelemente fast völlig überdeckt werden können. Die Entzündungsleukocyten kommen also *von* den Gefäßen her, breiten sich in das Gewebe aus und nehmen Richtung auf das spezifische Reizmittel. Bemerkenswert ist dabei, daß sie in unmittelbarer Gefäßnähe am dichtesten liegen, und daß ihre Masse proportional mit der Entfernung von den Venen oder Arterien abnimmt. *Wo keine Gefäße sind, sind auch keine granulierten Leukocyten.* In keinem Falle waren sie anfänglich im unmittelbar vom Vogelblut gereizten Gewebe sichtbar, immer und stets nur in der Umgebung von Gefäßen. Sie können demnach nicht lokal *im* Bindegewebe gebildet worden sein. Die Durchwanderungsbilder entstehen tatsächlich durch Emigration der Leukocyten. Ich kann mich nicht der Ansicht anschließen, daß „lokal" gebildete Leukocyten zunächst in die Gefäße einwandern und dann erst emigrieren. Ich sah selbst am Froschmesenterium Emigration (*Cohnheim*scher Versuch), fand aber niemals auch nur die geringste Andeutung einer „Einwanderung".

Dauert die anaphylaktische Entzündung längere Zeit an, etwa eine Stunde, so sind die Vorgänge in den meisten Fällen so weit gediehen, daß sich kein positiver Beweis mehr erbringen läßt, daß *alle* granulierten Leukocyten aus den Gefäßen stammen. Aber warum sollen sich die Mechanismen nach einer gewissen Zeit ändern? Bei längerer Dauer nimmt die Entzündung sehr oft einen hämorrhagischen Charakter an, doch kommt niemand auf den Gedanken, daß die im Gewebe liegenden Erythrocyten *lokal* gebildet worden sind. Man könnte es schließlich mit demselben Rechte für sie annehmen, wie man es für die Granulocyten tut. In den Anfangsstadien beteiligen sich vorwiegend die polymorphkernigen pseudoeosinophilen Granulocyten an der Reaktion; sie treten in so großen Mengen auf, daß sie im peripheren Blut fast momentan absinken; erst im weiteren Verlauf füllt das Knochenmark die Abgänge wieder auf, es liefert sogar große Überschüsse, denn nach 4—5 Stunden konnten relative Werte von 70—80% im Blut festgestellt werden. *Sie müssen aus dem Knochenmark stammen,* die Annahme, daß sie etwa

lokal gebildet werden und ins Blut übertreten, ist einfach unhaltbar, wenn man überlegt, *wieviel* dabei das Bindegewebe in dieser Richtung leisten müßte, und *wie wenig* man von einer solchen Leistung zu sehen bekommt.

Örtlich entstehen sehr wahrscheinlich die monocytenähnlichen Makrophagen. Man konnte sie überall im Gewebe erscheinen sehen und dabei in keinen direkten Zusammenhang zu Gefäßen bringen. Bei längerer Entzündungsdauer übernimmt diese Zellart die Phagocytose der Vogelerythrocyten. Ob basophile Rundzellen lokal entstehen können, wage ich nicht so oder so zu entscheiden; sie grenzen sich morphologisch zu wenig von ähnlichen ortsansässigen Zellen ab. Jedenfalls konnte eine Weiterdifferenzierung zu granulierten Leukocyten morphologisch nicht nachgewiesen werden.

Die eosinophil-granulierten Leukocyten verhalten sich im Prinzip ähnlich wie die pseudoeosinophilen; auch sie werden zunächst wandständig, treten im weiteren Verlaufe durch die Gefäßwände und wandern auf das entzündungserregende Agens zu. In den meisten Fällen (besonders bei den intraperitoneal sensibilisierten Tieren) war ihre Zahl in den Gefäßen bedeutend höher, als nach den Blutausstrichwerten (kurz *vor* dem Versuch!) zu erwarten gewesen wäre. Diesen relativ vermehrten Werten entsprach das vorübergehende Absinken in der Peripherie. Bei der geringen Zahl der Eosinophilen überhaupt (absolut gerechnet), darf man natürlich nicht die markanten Erscheinungen erwarten, die etwa bei den Pseudoeosinophilen zu sehen sind. Wenn man bedenkt, daß eine relative Verminderung von $^1/_2$% in der Peripherie, auf die Gesamtblutmenge umgerechnet, schon eine sehr große Anzahl Zellen bedeutet, wenn man ferner bedenkt, daß Zählfehler von $^1/_2$—1% durchaus nichts Ungewöhnliches sind, so wird man verstehen, wie schwierig es ist, die Vorgänge zu verfolgen. Dennoch ließ sich in 8 von 9 Fällen nachweisen, *daß die Zahl der Entzündungseosinophilen unmittelbar proportional ist der Zahl der Bluteosinophilen.*

Bei Meerschweinchen 10 fehlte diese Proportionalität; das Tier hatte von allen untersuchten die höchste Bluteosinophilie und war doch wahrscheinlich auch stark sensibilisiert. Dem entsprachen nicht die Befunde im Reaktionsgebiet. Überhaupt waren die Präparate aus der zweiten Untersuchungsreihe nicht so typisch wie bei den intraperitoneal allergisierten Tieren. Aus versuchstechnischen Gründen wurde bei den subcutan sensibilisierten Tieren das zu injizierende Hühnerblut stark mit Natrium citricum verdünnt, wobei die Reizdosen im einzelnen nicht vergrößert wurden. Vielleicht ist dieser Umstand ein Grund für das scheinbare Versagen.

Nun besteht aber gar kein Zweifel darüber, daß kurz nach Reinjektionen Eosinophile in relativ großer Anzahl an den Gefäßwänden angetroffen werden können; das konnten auch diejenigen Forscher beob-

achten, die diese Zellart als Durchgangsstufe zu Eiterleukocyten betrachten (*v. Möllendorff* u. a.). Dieser Auslegung kann man sich aber nicht anschließen, wenn man die Zusammenhänge zwischen den Eosinophilen des Knochenmarkes, des peripheren Blutes und des entzündlich gereizten hyperergischen Gewebes in Betracht zieht. Man versteht diese Zusammenhänge lediglich dann, *wenn man die Entzündungseosinophilen als ausgewanderte Blutzellen anspricht. Eine lokale Genese muß abgelehnt werden.*

VI. Literaturverzeichnis.

Barbano, C.: Virchows Arch. **217**. — *Borghi, B.:* Krkh.forsch. **8** (1930). — *Büngler, W.:* Verh. dtsch. path. Ges. **22** (1927). Virchows Arch. **270**. — *Büngler, W.* u. *A. Wald:* Virchows Arch. **270**. — *Busse-Grawitz, P.:* Med. Welt **1**, 24 (1927). — *Carrel* and *Ebeling:* J. of exper. Med. **43** (1926). — *Chassel, H.:* Virchows Arch. **270**. — *Cohnheim:* Virchows Arch. **40**. — *Domagk, G.:* Virchows Arch. **253**. — *Du Bois, G.:* Anat. Anz. **25** (1904). — *Erhardt* u. *Garcia:* Z. exper. Med. **58** (1928). — *Falk, W.:* Virchows Arch. **268**. — *Finkeldey, W.:* Krkh.forsch. 8 (1930). — *Fischer-Wasels, B.:* Klin. Wschr. **7**, Nr 43, 44; Verh. dtsch. path. Ges. **25** (1930). — *Fuchs, R.:* Virchows Arch. **268**. — *Gerlach, W.:* Münch. med. Wschr. **1927**; Virchows Arch. **247** (1923). — *Gerlach, W.* u. *Finkeldey:* Verh. dtsch. path. Ges. **1926**; Krkh.forsch. **6** (1928). — *Gerlach, W.* u. *Jores:* Virchows Arch. **267**. — *Herzog, G.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 17. Tg.; Klin. Wschr. **1923**, Nr 15, 16. — *Homma, E.:* Virchows Arch. **233**. — *Kaufmann, Fr.:* Frankf. Z. Path. **24** (1921). — *Knake, Ch.:* Z. Zellforsch. **5** (1927). — *Kuczinsky, M. H.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1923**. — *Lossen, J.:* Virchows Arch. **200**. — *Lubarsch, O.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1923**. — *Marchand, F.:* Virchows Arch. **234**; Dtsch. med. Wschr. **40** (1921); Handbuch der allgemeinen Pathologie, 4. Abt., I., 78. 1924. — *Masugi, M.:* Beitr. path. Anat. **76** (1927). — *Maximow, A.:* Arch. mikrosk. Anat. **67** (1906); Klin. Wschr. **1926**, Nr 47. — *Möllendorff, W. v.:* Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 4; Z. Zellforsch. **6** (1928). — *Möllendorff, W. v.* u. *Möllendorff, M. v.:* Z. Zellforsch. **3** (1926). — *Möllendorff, M. v.:* Z. Zellforsch. **6** (1928); **9** (1929). — *Naegeli, O.:* Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. Berlin 1931. — *Öller, H.:* Krkh.forsch. **1** (1925). — *Rössle, R.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 17. Tg.; **1923**. Schutzkörperbildung und Immunität. Pathologische Anatomie von *L. Aschoff*, 1. Teil, 1928. — *Schilling, V.:* Physiologie der blutbildenden Organe. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, 2. 1928. — Das Blutbild und seine klinische Bedeutung. Lehrbuch, 7. u. 8. Aufl. 1929. Verh. d. Kongr. d. inn. Med. Wiesbaden 1926 (Erg. Med. **3**); Zbl. Bakter. **58** (1916). — *Schlecht, H.:* Arch. f. exper. Path. **67** (1912); Münch. med. Wschr. **15** (1913); Med. Klin. **1931**, Nr 36. — *Schlecht, H.* u. *Schwenker:* Dtsch. Arch. klin. Med. **108**. — *Schultz, A.:* Krkh.forsch. 8 (1930). — *Schwarz, E.:* Erg. Path. **17 I** (1914). — *Sklawunos, Th. G.:* Verh. dtsch. path. Ges. (1923). — *Seemann, G.:* Verh. dtsch. path. Ges. **1930**. — *Sternberg, C.:* Beitr. path. Anat. **57** (1914). — *Stockinger, W.:* Z. exper. Med. **58** (1928); Z. Zellforsch. **6** (1928). — *Stuetz, G.:* Über eosinophile Zellen in der Schleimhaut des Darmes. Inaug.-Diss. Bonn 1895. — *Tannenberg, J.:* Frankf. Z. Path. **31** (1925). — *Thoma, R.:* Virchows Arch. **62**; **74**. — *Töppich, G.:* Krkh.forsch. **2** (1926). — *Weill, P.:* Arch. mikrosk. Anat. **93** (1920). — *Westphal:* Verh. dtsch. path. Ges. **1923**.

Lebenslauf.

Ich bin am 1. März 1908 in Mainz als Sohn des Friedrich Hausmann geboren.

Ostern 1929 machte ich an der Oberrealschule in Gummersbach das Abitur.

Ich studierte Medizin an den Universitäten Köln, Freiburg i. Br. und Berlin.

Am 1. März 1930 bestand ich in Köln die ärztliche Vorprüfung. Am 15. Juli 1933 das ärztliche Staatsexamen in Berlin.

Vom 1. September 1933 bis 31. Dezember 1933 war ich Mediz. Praktikant an der IV. Med. Universitätsklinik (Moabit) in Berlin.

Vom 1. 1. 34 bis 30. 6. 34 Soldat im Reichsheer.
Vom 1. 7. 34 bis 1. 3. 35 Unterarzt im Reichsheer.

Hans Hausmann.